

Κεφάλαιο 1

Φαρμακογονιδιωματική και Εξατομικευμένη Ιατρική: Επιστημονικές Εξελίξεις και Προοπτικές για τη Σύγχρονη Φαρμακολογία και Θεραπευτική

Ιωάννης Σ. Βιζιριανάκης

Ph.D., Αναπληρωτής Καθηγητής Μοριακής Φαρμακολογίας & Φαρμακογονιδιωματικής
Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54124
e-mail: ivizir@pharm.auth.gr

Το συγκεκριμένο κεφάλαιο δεν εμπεριέχεται στο αρχικό εγχειρίδιο *“Handbook of Personalized Medicine: Advances in Nanotechnology, Drug Delivery, and Therapy”*. Κρίθηκε όμως απαραίτητο από εκπαιδευτική άποψη, αλλά και στη βάση της εμπειρίας και επιστημονικής πορείας του συγγραφέα, έτσι ώστε να αποτελέσει την αρχική εισαγωγή για τα εξειδικευμένα διεπιστημονικά θέματα που καλύπτονται στα επόμενα κεφάλαια. Αποτελεί έτσι μια προσπάθεια συνοπτικής παρουσίασης της επιστημονικής διαδρομής στον ιατροφαρμακευτικό χώρο, που οδήγησε στις σύγχρονες εξελίξεις των γονιδιωματικών και των νανοτεχνολογικών προσεγγίσεων, και που παράλληλα με τις αντίστοιχες στο χώρο της πληροφορικής, της ανάλυσης δεδομένων και της τεχνητής νοημοσύνης, διαμόρφωσαν το καινοτόμο περιβάλλον της φαρμακογονιδιωματικής, της φαρμακοτυπίας και της εξατομικευμένης ιατρικής (ή της ιατρικής ακριβείας). Η παρουσία και η ανάλυση είναι από τη ματιά της φαρμακοδυναμικής και της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς των φαρμάκων, της ανάπτυξης των νέων φαρμάκων και της χορήγησης των θεραπευτικών στην κλινική πρακτική. Γίνεται προσπάθεια ώστε να παρουσιάζονται τα δεδομένα με κατανοητό τρόπο, και η ανάλυση να εστιάζεται στην κύρια θεματολογία των επόμενων κεφαλαίων. Παράλληλα, ακολουθείται εννοιολογικά η κάλυψη της σταδιοποιημένης ανάπτυξης των νέων θεραπευτικών με βάση το ρυθμιστικό πλαίσιο, με τρόπο που να δίνεται η αιτούμενη κλινική πρακτικότητα των γνώσεων. Δίνεται, τέλος, έμφαση στην εξατομικευμένη θεραπεία του καρκίνου για την αντιμετώπιση της κυτταρικής και γονιδιωματικής ετερογένειας των καρκινικών κυττάρων του όγκου, ως μια

πρώτη ενδεικτική εφαρμογή αυτών των επιστημονικών εξελίξεων στην καθημερινή κλινική πρακτική που υπήρξε τα τελευταία χρόνια.

1.1 Εισαγωγή

Οι πρόσφατες εξελίξεις στο χώρο της φαρμακευτικής έρευνας με την ενσωμάτωση των γονιδιωματικών και άλλων τεχνολογιών στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων επιδρούν θετικά στη βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής στην κλινική πράξη. Αυτό αφορά και στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών, (ADRs), γεγονός που αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα στη θεραπευτική. Η δεκαετία του 1990 εμπλούτισε με νέες γνώσεις τη σύγχρονη φαρμακολογία επιτρέποντας, σε μεγαλύτερο βαθμό, την πρόβλεψη και την αποφυγή ενός σημαντικού αριθμού των ADRs. Για παράδειγμα, διερευνήθηκε με επιτυχία η συμβολή των μεταβολικών ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) στην εμφάνιση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ενώ παράλληλα αποσαφηνίστηκε και ο ρόλος του εντερικού μεταβολισμού και της λειτουργίας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων, δίνοντας έτσι νέα στοιχεία βελτίωσης της φαρμακευτικής αγωγής. Η ανάλυση των βασικών αρχών που διέπουν την κατάλληλη επιλογή φαρμάκων στη σύγχρονη θεραπευτική θα πρέπει να στηρίζεται και στις υπάρχουσες γνώσεις της μοριακής φαρμακολογίας. Με την ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής και την εξέλιξη της φαρμακογενετικής ενσωματώνονται οι μοριακές τεχνικές της γενετικής και της βιολογίας στη χορήγηση των φαρμάκων προς όφελος της θεραπείας των ασθενών. Οι συγκεκριμένες επιστημονικές κατευθύνσεις γεφυρώνουν τη φαρμακολογία

με τη γενετική/γονιδιωματική δίνοντας την πεποίθηση ανάπτυξης μεθοδολογιών κλινικής πρακτικής στην πρόγνωση, διάγνωση και θεραπεία ασθενειών, παράλληλα με τη συνταγογράφηση φαρμάκων με μέγιστη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο σύνολο των ασθενών. Η δυνατότητα αυτή πρακτικά ενισχύει την ακρίβεια στη φαρμακευτική αγωγή και εμπεριέχεται στην αντίληψη εφαρμογής της εξατομικευμένης ιατρικής πρακτικής. Ήδη, οι αρχές αυτές εφαρμόζονται για συγκεκριμένα φάρμακα βελτιώνοντας τη φαρμακοδυναμική τους στον οργανισμό και επιτυγχάνοντας έτσι το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ουσιαστικά, η φαρμακογενετική, ως φαρμακολογικός όρος που εισήχθη το 1959 από τον Vogel, αναφέρεται στη ανάλυση του ρόλου του γενετικού πολυμορφισμού ενός γονιδίου που εμπλέκεται στη φαρμακοδυναμική/φαρμακοκινητική δράση των φαρμάκων, ενώ η φαρμακογονιδιωματική συμπεριλαμβάνει το σύνολο του γονιδιώματος. Όμως, και στις δύο περιπτώσεις η κλινική συσχέτιση, αλλά και η πρακτικότητα εφαρμογής, είναι βασικά συστατικά της αξιοποίησης των γενετικών/γονιδιωματικών δεδομένων

στην κλινική φαρμακολογία και θεραπευτική. Ο τελικός στόχος αυτής της προσέγγισης είναι η εξατομικευση των δοσολογικών σχημάτων μέσα από τη διευκρίνηση και την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν σε διαφορετικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα στα άτομα. Για να υπάρξει όμως η πλήρης ενσωμάτωση και η εκμετάλλευση των γνώσεων που προέρχονται από τις γονιδιωματικές τεχνολογίες στην κλινική πράξη, θα πρέπει πρώτα να δημιουργηθούν κατάλληλες υποδομές, να διευκρινιστούν νομικά και ηθικά ζητήματα, να εκπαιδευτεί το κατάλληλο ιατρικό, φαρμακευτικό και νοσηλευτικό προσωπικό, και τέλος, να ενημερωθεί η κοινή γνώμη για τις επιπτώσεις των γενετικών ελέγχων στη φαρμακευτική αγωγή και στην ιατρική πρακτική στο μέλλον.

Το γεγονός ότι τόσο η φαρμακογονιδιωματική (PGx), όσο και η εξατομικευμένη ιατρική, εμπεριέχουν μεγάλο βαθμό διεπιστημονικότητας για την επίτευξη του τελικού στόχου αξιοποίησης των γενετικών πληροφοριών στην καθημερινή κλινική πρακτική, καταδεικνύουν ότι είναι σημαντικό να αποτυπωθούν από την αρχή οι έννοιες αυτών των σύγχρονων επιστημο-



Εικόνα 1.1 Διαγραμματική απεικόνιση, υπό τη μορφή ενός οδικού χάρτη, της υπάρχουσας διεπιστημονικότητας στον ιατροφαρμακευτικό χώρο στην κατεύθυνση πρακτικής εφαρμογής των γνώσεων της φαρμακογονιδιωματικής, φαρμακοτυπίας και εξατομικευμένης ιατρικής (ιατρικής ακριβείας), για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στη θεραπευτική και την καθημερινή ιατρική πράξη. Αποτυπώνονται επιστημονικές περιοχές, αναγκαία δεδομένα ανάλυσης, μεθοδολογικές προσεγγίσεις, αλλά και συσχετίσεις, διαμέσου της προτεινόμενης επιστημονικής πορείας για την επίτευξη των βέλτιστων κλινικών στόχων με εξατομικευμένο τρόπο.

νικών και τεχνολογικών εξελίξεων στον ιατροφαρμακευτικό χώρο, για να υπάρξει η μέγιστη κατανόηση, τόσο των χρησιμοποιούμενων μεθοδολογιών, όσο και των αποκτούμενων επιστημονικών γνώσεων κατά την εφαρμογή τους. Αυτή η διεπιστημονικότητα αποτυπώνεται στην εικόνα 1.1.

Είναι απαραίτητο όμως, πριν υπάρξει περαιτέρω ανάλυση, να αποτυπωθούν με σαφήνεια οι έννοιες «φαρμακογονιδιωματική», «εξατομικευμένη ιατρική (ιατρική ακριβείας)» και «φαρμακοτυπία». Η αποτύπωση γίνεται στα ένθετα 1-4.

Ένθετο 1.

Ορισμός του όρου «φαρμακογονιδιωματική»

Η φαρμακογονιδιωματική (PGx) αφορά τη μελέτη δεδομένου του γονιδιώματος, συμπεριλαμβανομένου της γενετικής ποικιλομορφίας καθώς των μεταβολών της έκφρασης πρωτεϊνών και μορίων RNA, με στόχο την πρόβλεψη είτε σε ομάδες ασθενών, είτε σε κάθε άτομο ξεχωριστά της:

1. Εμφάνισης ασθενειών
2. Πρόδου εξέλιξης νόσου
3. Φαρμακολογικής απόκρισης στα φάρμακα.

Ένθετο 2.

Ορισμός του όρου «εξατομικευμένη ιατρική»

Η εξατομικευμένη ιατρική αφορά τη μελέτη προδιάθεσης ασθενειών και διαχείρισης νόσων των ασθενών, διαμέσου της αξιοποίησης μοριακών πληροφοριών (τροποποιήσεων του DNA, δεδομένων του γονιδιώματος, πρωτεϊνών, μεταγραφώματος, μεταβολώματος), για την επίτευξη του βέλτιστου κλινικού αποτελέσματος που μπορεί να υπάρξει, είτε σε ομάδες ασθενών, είτε σε κάθε άτομο ξεχωριστά και περιλαμβάνει πρόληψη, διάγνωση, θεραπεία και παρακολούθηση επίτευξης θεραπευτικού αποτελέσματος σε όλα τα στάδια της ιατροφαρμακευτικής έρευνας και κλινικής πρακτικής.

Ένθετο 3.

Η εξατομικευμένη ιατρική, που αναφέρεται και ως **ιατρική ακριβείας**, αναδύεται ως ένα ιδιαίτερο επιστημονικό πεδίο στον ιατροφαρμακευτικό χώρο που αξιοποιεί διαγνωστικά εργαλεία για να ταυτοποιήσει εξειδικευμένους μοριακούς δείκτες, συχνά γενετικούς, με στόχο να εφαρμοστούν οι καλύτερες ιατρικές μεθοδολογίες και φαρμακολογικές θεραπείες για την επίτευξη του βέλτιστου κλινικού αποτελέσματος για ομάδες ασθενών ή και για κάθε έναν ασθενή ξεχωριστά.

Ένθετο 4.

Ορισμός του όρου «φαρμακοτυπία»

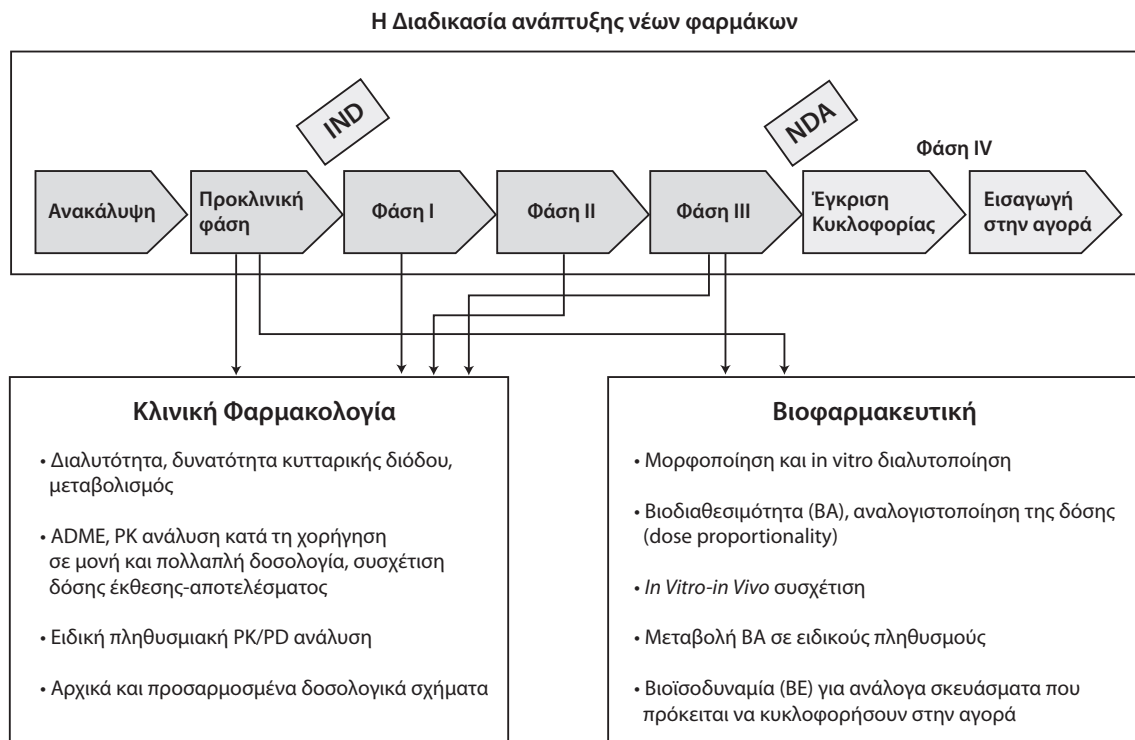
Η φαρμακοτυπία (PTx) αφορά την εξατομικευμένη συνταγογράφηση επιλογής φαρμάκου και δοσολογικού σχήματος, που βασίζεται σε **γονοτυπικά (genotyping) και απλοτυπικά (haplotyping) δεδομένα** του ασθενούς, για γονίδια που εμπλέκονται στις **φαρμακοδυναμικές (PD) και φαρμακοκινητικές (PK) δράσεις του φαρμάκου** στον οργανισμό.

1.2 Σύντομη αναδρομή στο χώρο της ανάπτυξης νέων φαρμάκων

Η φαρμακευτική έρευνα εστιάζεται και αναφέρεται στο φάρμακο σε όλα τα στάδια παραγωγής του, δηλαδή στο σχεδιασμό, στην ανάπτυξη, στην αξιολόγηση, στην κλινική δοκιμή, στη μορφοποίηση, στη διακίνηση, και τέλος στη χορήγησή του στους ασθενείς. Έτσι, ο στόχος της φαρμακευτικής έρευνας είναι να αναπτύξει φάρμακα με εξειδικευμένη δράση σε συνδυασμό με όσο το δυνατόν λιγότερες ADRs και τοξικές δράσεις στον οργανισμό. Οι διαδικασίες και τα στάδια ανάπτυξης των νέων φαρμάκων αποτυπώνονται στην Εικόνα 1.2, με έμφαση στη συμβολή γνώσεων από τις επιστημονικές περιοχές της κλινικής φαρμακολογίας και της βιοφαρμακευτικής. Στη σημερινή εποχή, έχει υπάρξει κατανόηση σε μεγαλύτερη κλίμακα της παθοφυσιολογίας των ασθενειών σε μοριακό επίπεδο, και συνεπώς η φαρμακολογική ανάπτυξη φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει ασφαλέστερα στην αντιμετώπιση παθοφυσιολογικών διαταραχών πολυπαραγοντικής αιτιολογίας.

Χρονικά η ανακάλυψη και η ανάπτυξη θεραπευτικών για την αντιμετώπιση των ασθενειών από τον άνθρωπο ταυτίζεται και ακολουθεί την προσπάθεια του για την καλύτερευση των συνθηκών διαβίωσής του. Έτσι, ενώ η αρχική προσπάθεια αφορούσε αποκλειστικά την εκμετάλλευση φυσικών πηγών (φυτά, ορυκτά, κ.λπ.) ως στοιχείων για την ανάπτυξη φαρμάκων, στον 20ό αιώνα διαμορφώνονται οι συνθήκες για πιο ορθολογικό σχεδιασμό στη φαρμακευτική έρευνα που οδήγησε στην πληθώρα των φαρμάκων που σήμερα γνωρίζουμε. Παρόλα αυτά, ακόμη και σήμερα, οι φυσικές πηγές εξακολουθούν να δίνουν σημαντικές φαρμακευτικές ουσίες στη σύγχρονη θεραπευτική. Για παράδειγμα, από τα περίπου 300.000 διαφορετικά είδη φυτών, μόνο περίπου τα 5.000 είχαν μελετηθεί μέχρι πριν λίγα χρόνια για την πιθανή φαρμακευτική και ιατρική χρησιμότητά τους.

Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη νέων φαρμάκων βασίζεται κυρίως στις γνώσεις που προκύπτουν τόσο από τη συσχέτιση της δομής των φαρμακευτικών ουσιών με το φαρμακολογικό αποτέλεσμα (σχέσεις δομής-δράσης), όσο όμως και από την ανακάλυψη και τη μελέτη της λειτουργίας των μορίων-στόχων των φαρμάκων στον οργανισμό, δηλαδή των υποδοχέων. Έως και πριν μερικά χρόνια ο σχεδιασμός των φαρμάκων στηρίζονταν κυρίως στην εκμετάλλευση των γνώσεων που αποκτούμε από τη μελέτη των σχέσεων δομής-δράσης των φαρμακομορίων. Σήμερα όμως γνωρίζουμε με περισσότερες λεπτομέρειες ότι τα περισσότερα φάρμακα αλληλεπιδρούν στα κύτταρα με εξειδικευμένα μόρια-στόχους (κυρίως πρωτεΐνες),



Εικόνα 1.2 Διαγραμματική απεικόνιση των σταδίων στη διαδικασία ανάπτυξης νέων φαρμάκων με αποτύπωση της συμβολής των γνώσεων της κλινικής φαρμακολογίας και βιοφαρμακευτικής για την επίτευξη των αιτούμενων ιδιοτήτων των υποψήφιων φαρμακομορίων έτσι ώστε να επιτύχουν την έγκριση και την τελική εισαγωγή τους, ως θεραπευτικοί παράγοντες, στην αγορά.

τους υποδοχείς, και με αυτόν τον τρόπο εμφανίζουν τη φαρμακολογική τους δράση. Επιπλέον, η αποσαφήνιση της παθογένειας αρκετών νόσων σε μοριακό επίπεδο, παράλληλα με τη συσσώρευση νέων δεδομένων για τους υποδοχείς των φαρμάκων, δίνει νέες διαστάσεις για τη φαρμακευτική έρευνα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον σήμερα συγκεντρώνεται στην απομόνωση, στην κλωνοποίηση και στον χαρακτηρισμό συγκεκριμένων μακρομορίων που εμπλέκονται στη δράση των φαρμάκων. Μετά τη μεγάλη επαναστατική στροφή που υπήρξε με την εισαγωγή των νέων συνθετικών φαρμακευτικών ουσιών, που ουσιαστικά άρχισε τη δεκαετία του 1940 και κορυφώθηκε τη δεκαετία του 1960, και οι οποίες αντικατέστησαν τις παραδοσιακές δρόγες στα ράφια των φαρμακείων, ο χώρος του φαρμάκου υφίσταται, τα τελευταία ιδιαίτερα χρόνια, τις νέες επαναστατικές αλλαγές που οφείλονται στις εντυπωσιακές εξελίξεις της μοριακής βιολογίας, της ανάπτυξης της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) και της βιοπληροφορικής. Αν κάποιος θελήσει να δει τις κύριες επιστημονικές αντιλήψεις στις οποίες βασίστηκε η ανάπτυξη των φαρμάκων χρονολογικά από τον 2ο παγκόσμιο πόλεμο και μετέπειτα μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1970, θα διαπιστώσει, εκτός από την κυρίαρχη επιρροή της συνθετικής χημείας, τις παρακάτω παράλληλες θεμελιώδεις επιρροές: για την δεκαετία του

1940 από τη μικροβιολογία, ενώ για τις δεκαετίες του 1950 και 1960 από τη βιοχημεία. Από το 1976 όμως και μετέπειτα, η επίδραση της μοριακής βιολογίας στο χώρο της ανάπτυξης των φαρμάκων είναι εμφανής και καταλυτική, ενώ στη σημερινή εποχή η εμφάνιση και η εξέλιξη της γονιδιωματικής διαδραματίζει τον πρωτεύοντα ρόλο. Στη σημερινή εποχή αρκετά βιοφάρμακα έχουν κυκλοφορήσει, ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη των οποίων βασίστηκε ακριβώς στις νέες αντιλήψεις φαρμακευτικού σχεδιασμού νέων θεραπευτικών.

1.3 Νεώτερες επιστημονικές εξελίξεις στο χώρο του φαρμάκου

Οι πρόσφατες εξελίξεις στο χώρο της φαρμακευτικής έρευνας, με την ενσωμάτωση των γονιδιωματικών και άλλων τεχνολογιών στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων, επιδρούν θετικά στη βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής στην κλινική πράξη. Η δεκαετία του 1990 εμπλούτισε με νέες γνώσεις τη σύγχρονη φαρμακολογία, δίνοντας έτσι νέα στοιχεία βελτίωσης της φαρμακευτικής αγωγής. Η ανάλυση των βασικών αρχών που διέπουν την κατάλληλη επιλογή φαρμάκων στη σύγχρονη θεραπευτική θα πρέπει να στηρίζεται στις υπάρχουσες γνώσεις της μοριακής φαρμακολογίας. Με αυτόν τον τρόπο ενσωματώνονται οι μοριακές τεχνικές της γενετικής και της βιολογίας στη χορήγη-

1.4 Ανάπτυξη νέων επιστημονικών τομέων έρευνας στη Φαρμακευτική

Είναι λοιπόν φανερό από τα παραπάνω αναφερθέντα, ότι η εξέλιξη που επιτελείται στο χώρο της ανάπτυξης νέων φαρμάκων συμπαρασύρει τη Φαρμακευτική στα πεδία της γενετικής, της μοριακής βιολογίας και της βιοτεχνολογίας, με τελικό στόχο την προσαρμογή των παραδοσιακών κλάδων της σε αυτές τις συγκεκριμένες κατευθύνσεις και με δεδομένη την πολυπλοκότητα που ήδη υπάρχει στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων μέχρι σήμερα.

Όπως άλλωστε είναι γνωστό, ο τελικός στόχος ενός αποτελεσματικού φαρμάκου είναι να θεραπεύσει την ίδια την ασθένεια (πρωτοπαθής νόσος) και όχι να αντιμετωπίσει τα υπάρχοντα μόνο συμπτώματα. Έτσι, αυτό το γεγονός απαιτεί την ανακάλυψη και την ταυτοποίηση μορίων-στόχων που είναι κρίσιμα στην παθοφυσιολογία της ασθένειας και, που με τη σειρά τους, θα αποτελέσουν τον υποδοχέα σε εξειδικευμένα φάρμακα, ο σχεδιασμός των οποίων θα βασίζεται σε αυτήν τη γνώση. Η σύγχρονη λοιπόν τεχνολογία, κυρίως με την αλματώδη ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας με την ευρύτερη έννοια τα τελευταία χρόνια, παρέχει αυτήν τη δυνατότητα με το να αποσαφηνιστούν και να διαλευκανθούν σε μεγάλο βαθμό οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στην παθογένεια και στην εμφάνιση συγκεκριμένων νόσων στον οργανισμό. Ως συνέχεια, ο τομέας της ανάπτυξης νέων φαρμάκων (σχεδιασμός, παραγωγή, αξιολόγηση, μορφοποίηση, ανάλυση και χορήγηση) έχει δεχτεί σημαντικές πιέσεις προσαρμογής στα νέα δεδομένα. Αν και η νέα αυτή τεχνολογία αναγκαστικά οδηγεί και σε ηθικά ζητήματα, όπως π.χ. ποιός θα κατέχει και θα ελέγχει τις πληροφορίες για την πιθανή προδιάθεση που μπορεί να παρουσιάζει ένα άτομο για την εμφάνιση μιας ασθένειας, καθώς και ποιοί άλλοι θα έχουν πρόσβαση σε τέτοιου είδους πληροφορίες, είναι σίγουρο όμως ότι θα αλλάξουν την εικόνα της παροχής ιατρικής περίθαλψης στο άμεσο μέλλον.

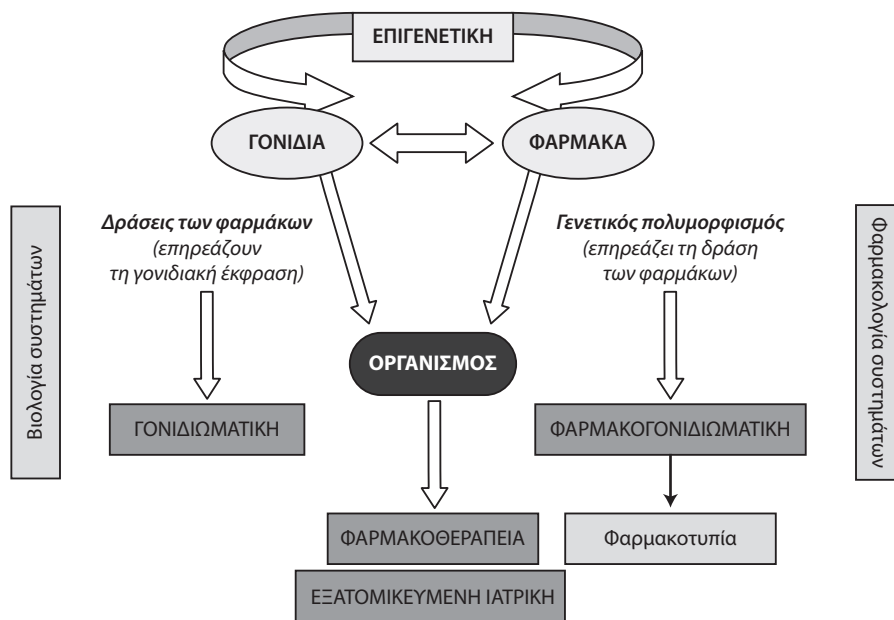
Ο 20^{ος} αιώνας έχει χαρακτηριστεί γενικά ως ο “αιώνας της πληροφορίας”. Αναφορικά με τη Φαρμακευτική Επιστήμη έχει αναπτυχθεί και συσσωρευτεί μια πληθώρα πληροφοριών που σχετίζεται με τη μεθοδολογία παραγωγής νέων φαρμάκων και των συστημάτων χορήγησής τους. Παράλληλα, η αλληλούχηση των γονιδιωμάτων αρκετών οργανισμών έδωσε πληθώρα γενετικών πληροφοριών που οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων μεθόδων και τεχνολογιών βιοπληροφορικής ανάλυσης για τη διαχείριση, τη σύγκριση και την ενσωμάτωση αυτών των δεδομένων στην κλινική πράξη. Έτσι, δημιουργήθηκαν εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων, αναπτύχθηκαν αλγόριθμοι και δημιουρ-

γήθηκε διασύνδεση όλων αυτών των πληροφοριών, γεγονός που έδωσε τη δυνατότητα και στη φαρμακευτική έρευνα να αξιοποιήσει αυτά τα στοιχεία για την ανακάλυψη νέων στόχων φαρμάκων και τη δημιουργία νέων εμβολίων και διαγνωστικών. Συγκριτική ανάλυση για παράδειγμα των γονιδίων που υπάρχουν σε βάσεις δεδομένων DNA για παθογόνα βακτήρια μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων εξειδικευμένων αντιμικροβιακών φαρμάκων για τους συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς.

1.5 Η ανάπτυξη των βιοφαρμάκων

Τα τελευταία χρόνια η φαρμακευτική βιοτεχνολογία, που αφορά τα αποτελέσματα της βιοτεχνολογίας στη φαρμακευτική, έχει προσφέρει νέα δεδομένα σε όλους σχεδόν τους τομείς του φαρμάκου, (σχεδίαση, ανάπτυξη, μορφοποίηση, ανάλυση, χορήγηση), με συνέπεια την εκμετάλλυσή τους για πιο εξειδικευμένα και καλύτερα φάρμακα. Παράλληλα, ωθεί παραδοσιακές φαρμακευτικές ειδικότητες σε κατευθύνσεις αναπροσαρμογής, ώστε να επιβιώσουν μελλοντικά μέσα στο πλαίσιο του συναγωνισμού με συναφείς κλάδους του χώρου της υγείας. Έτσι, οι δυνατότητες που υπάρχουν στη σημερινή εποχή, για την κατανόηση ως ένα βαθμό της παθογένειας της νόσου σε μοριακό επίπεδο, με τη βοήθεια της μοριακής διαγνωστικής και των τεχνικών απεικόνισης και διάγνωσης, επιτρέπουν στο να ευελπιστούμε στον καλύτερο σχεδιασμό νέων φαρμάκων. Σε αυτόν το νέο κόσμο της ανάπτυξης φαρμάκων, τα βιοφάρμακα (biopharmaceuticals, biotechnology medicines) καλύπτουν ολοένα και μεγαλύτερο κομμάτι από τα κυκλοφορούντα φαρμακευτικά σκευάσματα στην κλινική πράξη. Η κατηγορία των βιοφαρμάκων περιλαμβάνει σήμερα ορμόνες και παράγοντες κυτταρικής ανάπτυξης, ένζυμα και ρυθμιστικά πεπτίδια, κυτοκίνες και τέλος δραστικούς παράγοντες ανοσοποίησης. Από αυτά ο μεγαλύτερος αριθμός αφορά τα λεγόμενα πρωτεϊνικής φύσης βιοφάρμακα. Είναι δηλαδή φανερό ότι από το 1982, οπότε υπήρξε η πρώτη κυκλοφορία φαρμακευτικού προϊόντος που προήλθε με τις τεχνικές του ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) (Humulin; ινσουλίνη του ανθρώπου: Genentech και Eli Lilly & Co.), η εισαγωγή νέων βιοφαρμακευτικών προϊόντων στην κλινική πράξη αυξάνει με ταχύτατους ρυθμούς. Ουσιαστικά οι δύο δεκαετίες των 1980 και 1990 θα καταγραφούν στην ιστορία της φαρμακευτικής ως η εποχή της στροφής της φαρμακευτικής έρευνας από την βασιζόμενη στην χημεία (chemistry-based) σε εκείνη που στηρίζεται κυρίως στις γνώσεις μας στην βιολογία (biology-based). Η εξέλιξη του προγράμματος για την πλήρη χαρτογράφηση των περίπου 3 δισεκατομμυρίων

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και γονιδίων που επηρεάζουν το φαρμακολογικό αποτέλεσμα και τη φαρμακευτική περίθαλψη



Vizirianakis I.S. (2007). The transformation of pharmacogenetics into pharmacogenomics reinforces personalized medicine towards pharmacotyping for improved patient care. In: "New Research on Pharmacogenetics", Barnes L.P. (Ed.), Nova Science Publishers, Inc.; New York. 1-38.

Εικόνα 1.5 Σχηματική απεικόνιση της αλληλεπίδρασης φαρμάκων-γονιδίων με τη συμβολή και επιγενετικών παραγόντων στην απόκριση του οργανισμού στη φαρμακοθεραπεία. Παράλληλα ενσωματώνεται η αποτύπωση των βασικών επιστημονικών μεθοδολογιών της συστημικής βιολογίας, και της συστημικής φαρμακολογίας για τις κατευθύνσεις της γονιδιωματικής και της φαρμακογονιδιωματικής, με τελικό στόχο την επίτευξη της εξατομικευμένης ιατρικής και φαρμακοτυπίας στη συνταγογράφηση των φαρμάκων.

βάσεων του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project, HGP) προσφέρει νέες δυνατότητες στην ιατρική και στη φαρμακευτική έρευνα γενικότερα. Το τελευταίο αποτελεί ένα ιδιαίτερο στοιχείο που αποτυπώνεται έντονα σε όλες τις αναλύσεις που αφορούν τις προοπτικές του χώρου της υγείας και του φαρμάκου στη σύγχρονη εποχή. Με διαγραμματικό τρόπο αποτυπώνονται στην εικόνα 1.5 οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων-φαρμάκων που καθορίζουν την απόκριση του οργανισμού στη φαρμακοθεραπεία.

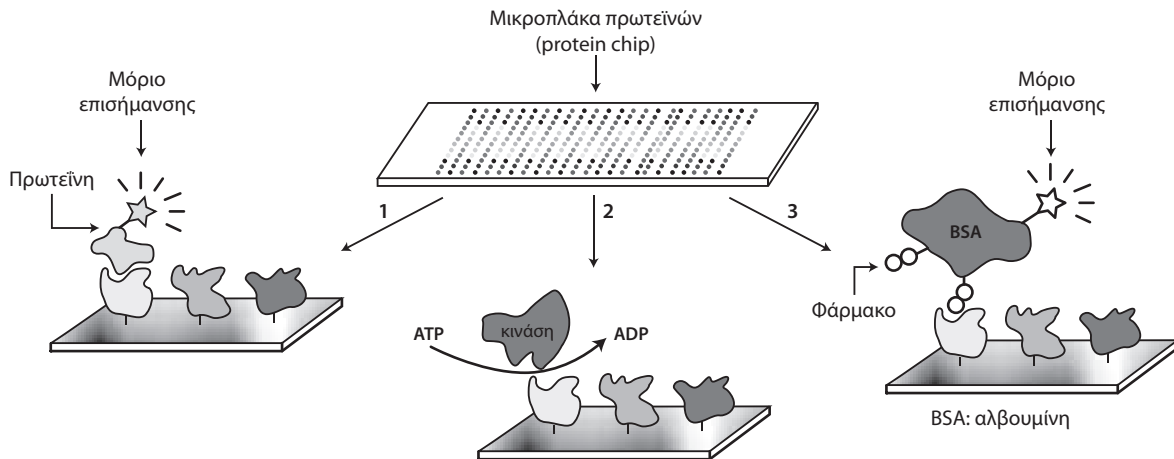
1.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη νέων φαρμάκων

Η μορφοποίηση των φαρμάκων και η χορήγησή τους στους ασθενείς με κατάλληλες φαρμακοτεχνικές μορφές, που θα είναι κατά το δυνατόν αποδεκτές από τον ίδιο τον ασθενή, αποτελούν πάντα κεντρικό στόχο της φαρμακευτικής βιομηχανίας κατά την διαδικασία της ανάπτυξης των φαρμάκων. Το κόστος ανάπτυξης μιας νέας χημικής δομής υποψήφιας για φαρμακολογική δράση (New Chemical Entity – NCE) για τη φαρμακευτική βιομηχανία εκτιμάται σήμερα σε 150-350 εκατομμύρια δολάρια. Έτσι, πολλές φορές οι φαρμακευτικές βιομηχανίες προσπαθούν να αναπτύξουν τις πιο κατάλληλες φαρμακοτεχνικές μορ-

φές ενός φαρμάκου στα πολύ αρχικά στάδια της χορήγησής του για τη μεγιστοποίηση, αφ' ενός των οικονομικών ωφελειών για την ίδια τη βιομηχανία, και αφ' ετέρου της θεραπευτικής του δραστηρότητας για τους ασθενείς. Η δυνατότητα που δίνεται σήμερα για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη συστημάτων που κατά βούληση θα απελευθερώνουν το φάρμακο, ή επιλεκτικά θα το οδηγούν στα κύτταρα-στόχους, ουσιαστικά διευρύνει το αντικείμενο της μορφοποίησης και της χορήγησης των φαρμάκων στον οργανισμό. Ενδεικτικά μπορούν να αναφερθούν οι προσπάθειες εκείνες που αφορούν τα συστήματα της διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων, της χορήγησης φαρμάκων διαμέσου των πνευμόνων, ή τέλος των συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων που θα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Παράλληλα, οι ερευνητικές προσπάθειες για την κατευθυνόμενη μεταφορά, αλλά και ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμάκων σε επιλεγμένους στόχους, στον οργανισμό είναι ένα από τα κεντρικά σημεία της φαρμακευτικής έρευνας σήμερα. Συγκεκριμένα αποτελέσματα προς αυτήν την κατεύθυνση αποτελούν τα συστήματα χορήγησης που στηρίζονται στη χρησιμοποίηση π.χ. συγκεκριμένων πολυμερών ουσιών (polymer-based delivery systems), των λιποσωμάτων (liposome-based delivery sy-

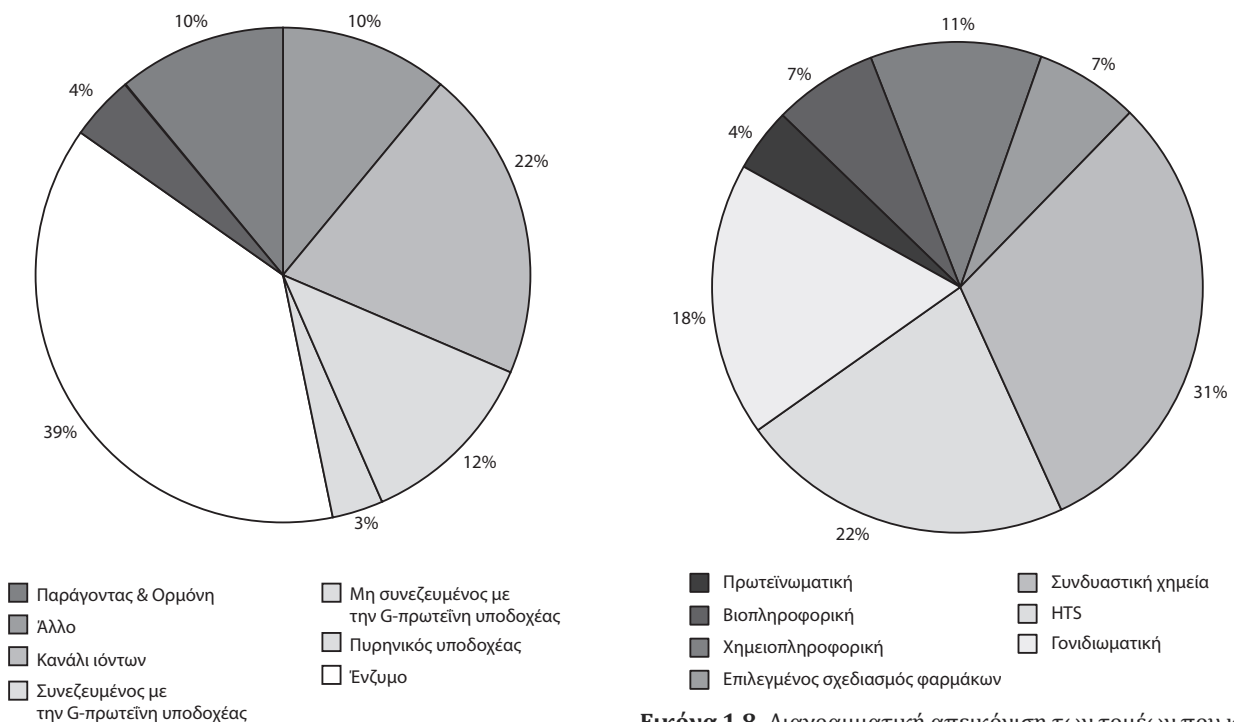
stems), των αντισωμάτων για την μεταφορά ή την εκλεκτική και κατά επιθυμία απελευθέρωση των φαρμάκων, ή τέλος των λεγομένων μορφών χορήγησης παλμικής απελευθέρωσης (pulsatile delivery systems). Τέλος, θα πρέπει να αναφερθούν οι πρόσφατες τε-

χνολογικές εξελίξεις στις στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές χορήγησης φαρμάκων από το στόμα που σχετίζονται με την ικανότητά τους να διαλυτοποιούνται γρήγορα στη στοματική κοιλότητα και να απελευθερώνουν το φάρμακο, έτσι ώστε να είναι πιο κατάλ-



Με τη χρησιμοποίηση των μικροπλάκων πρωτεϊνών μπορούν να επιταχυνθούν οι διαδικασίες για την απομόνωση πρωτεϊνών που συνδέονται με άλλες πρωτεΐνες (1), την απομόνωση κινασών που εμπλέκονται στη χημική τροποποίηση βασικών πρωτεϊνών (2), ή χημικών μορίων που συνδέονται με κρίσιμες πρωτεΐνες (3)

Εικόνα 1.6 Απεικόνιση ενός παραδείγματος μικροπλάκας πρωτεϊνών που αξιοποιούνται στις διαδικασίες ελέγχου υψηλής απόδοσης (HTS assays) είτε για τη διερεύνηση μοριακών δομικών και λειτουργικών αλληλεπιδράσεων, είτε στην ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων φαρμάκων.



Εικόνα 1.7 Βιοχημική και μοριακή κατάταξη των κύριων φαρμακολογικών στόχων που πιστοποιούνται ως φαρμακευτικού ενδιαφέροντος μόρια και αξιοποιούνται κατά την ανάπτυξη των νέων φαρμάκων.

Εικόνα 1.8 Διαγραμματική απεικόνιση των τομέων που κύρια αποτελούν τις επιστημονικές περιοχές με βάση την ανάλυση των επενδύσεων για την αξιοποίηση των τεχνολογικών μεθοδολογιών κατά την ανάπτυξη νέων φαρμάκων.

ληγες για παιδιά, ηλικιωμένα άτομα, ή τέλος σε ασθενείς που έχουν προβλήματα π.χ. δυσφαγίας (oral fast-dispersing dosage forms).

Μέχρι σήμερα, η ανάπτυξη φαρμάκων από τη φαρμακευτική βιομηχανία στηρίζεται σε λιγότερο από 500 πιθανούς “μοριακούς-στόχους” με τους οποίους συνδέονται τα φάρμακα και εξασκούν τη φαρμακολογική τους δράση. Συγκεκριμένα, μια ανάλυση και κατάταξη σύμφωνα με βιοχημικά κριτήρια αυτών των μοριακών στόχων, που στο σύνολο τους είναι 483, δίνει την παρακάτω εικόνα: 45% είναι υποδοχείς, 28% ένζυμα, 11% ορμόνες και αναπτυξιακοί παράγοντες, 5% κανάλια ιόντων, 2% DNA, 2% πυρηνικοί υποδοχείς και τέλος 7% είναι άγνωστοι. Η ανάπτυξη της φαρμακογονιδιοματικής εκτιμάται για παράδειγμα, ότι προσφέρει ένα σημαντικό αριθμό νέων “γονιδίων-στόχων” για την ανάπτυξη νέων καινοτόμων φαρμάκων, γεγονός που επηρεάζει θετικά το χώρο της σύγχρονης φαρμακευτικής έρευνας, στοχεύοντας στην εκμετάλλευση των νέων δυνατοτήτων που προσφέρονται στο συγκεκριμένο χώρο. Η ανάλυση των φαρμακολογικών στόχων, οι επιστημονικές περιοχές που αποτελούν το κύριο πεδίο των επενδύσεων, παράλληλα με τους σχετικούς επιστημονικούς τομείς, στο χώρο των φαρμάκων, αποτυπώνονται στην εικόνα 1.6, την εικόνα 1.7, και την εικόνα 1.8, αντίστοιχα.

1.7 Φαρμακολογία και γενετικός πολυμορφισμός: Η εξέλιξη από τη φαρμακογενετική στη φαρμακογονιδιοματική

Η συσχέτιση της λειτουργίας ενός γονιδίου με τη δράση φαρμάκων είχε οδηγήσει το 1959 στη εισαγωγή του επιστημονικού όρου της φαρμακογενετικής στο χώρο της φαρμακολογικής έρευνας. Οι σύγχρονες τεχνολογικές και επιστημονικές εξελίξεις που επιτρέπουν πλέον τη συσχέτιση ενός συνόλου γονιδίων με το φαρμακολογικό αποτέλεσμα οδήγησε, σχετικά πρόσφατα το 1997, στη μετεξέλιξη του όρου της φαρμακογενετικής σε φαρμακογονιδιοματική για να καλυφθεί αυτή η δυνατότητα από «το γονίδιο στο γονιδίωμα».

Αναφορικά με τη συσχέτιση της λειτουργίας γονιδίων με τη δράση των φαρμάκων στον οργανισμό αυτή αποτυπώνεται στο επίπεδο της φαρμακοκινητικής (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση) και της φαρμακοδυναμικής (υποδοχείς). Μέχρι πρόσφατα είχαν απομονωθεί, χαρακτηριστεί και κλωνοποιηθεί περισσότερα από 60 γονίδια των διαφόρων ισοενζύμων του CYP του ανθρώπου, γεγονός σημαντικό για τη δράση των φαρμάκων στον οργανισμό. Από αυτά, το ισοένζυμο CYP3A4 συμμετέχει στο

μεταβολισμό του μεγαλύτερου αριθμού φαρμάκων. Είναι γνωστό επίσης, ότι η ύπαρξη γενετικού πολυμορφισμού σε συγκεκριμένα ισοένζυμα του CYP μπορεί να επηρεάσει σε κλινικό επίπεδο την απόκριση του οργανισμού σε συγκεκριμένα φάρμακα, (επηρεάζοντας συνεπώς τη φαρμακοκινητική των φαρμάκων στον οργανισμό). Παράλληλα, ορισμένα άτομα με γενετικό πολυμορφισμό στα ισοένζυμα του CYP, εμφανίζουν, απουσία φαρμάκων, ένα διαφορετικό φαινότυπο ή ακόμη και προδιάθεση για κάποιες ασθένειες, γεγονός που αποδίδεται στον πολυμορφισμό τους. Για παράδειγμα, υπάρχει ένα ποσοστό ατόμων που εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού από το ένζυμο CYP2D6, (οι λεγόμενοι “CYP2D6-poor metabolizers”). Τα άτομα αυτά βρέθηκε ότι παρουσιάζουν μειωμένη αντοχή στον πόνο, γεγονός που αποδίδεται στην ύπαρξη πολυμορφισμού στο CYP2D6. Επίσης, συγκεκριμένες μορφές ανεπάρκειας του ενζύμου της αφυδρογονάσης της διϋδροπυριμιδίνης συνδέεται με διανοητική καθυστέρηση σε ορισμένα άτομα. Τέλος, συγκεκριμένες μορφές καρκίνου φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σε άτομα που παρουσιάζουν μειωμένη μεταβολική ικανότητα μέσω των CYPs για την αποτοξίνωση και την αδρανοποίηση εξωγενών ή ενδογενών μεταλλαξιγόνων ενώσεων. Ένα άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα γενετικού πολυμορφισμού, που οδηγεί σε διαφορετική απόκριση του οργανισμού σε φαρμακευτικές, ή χημικές ουσίες, αποτελεί το ισοένζυμο CYP2A6 που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της νικοτίνης. Στον άνθρωπο έχουν απομονωθεί τρία αλληλόμορφα γονίδια: το κανονικό, (wild-type: CYP2A6*1), και δύο αδρανή ή “γυμνά” όπως λέγονται, (null or inactive: CYP2A6*2 και CYP2A6*3). Βρέθηκε λοιπόν, ότι άτομα που έχουν έλλειψη του κανονικού-λειτουργικού γονιδίου CYP2A6 και συνεπώς έχουν αδυναμία μεταβολισμού της νικοτίνης σε κοτινίνη, παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εξάρτησης από το κάπνισμα, καθώς επίσης και μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης νεοπλασιών που σχετίζονται με το κάπνισμα, (στον άνθρωπο το 60-80% της νικοτίνης μεταβολίζεται σε κοτινίνη). Το δεύτερο αυτό στοιχείο, που αφορά τις νεοπλασίες, αποδίδεται στη μη-ενεργοποίηση προκαρκινογόνων ουσιών σε καρκινογόνες ουσίες από το CYP2A6, όπως οι νιτροζαμίνες που περιέχονται στον καπνό. Βέβαια, χωρίς να παραγνωρίζονται οι δυσκολίες που υπάρχουν, μια και στις περισσότερες περιπτώσεις η δράση των φαρμάκων αφορά περισσότερα του ενός γονίδια, η πλήρης χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και η συνακόλουθη εκμετάλλευση αυτών των πληροφοριών, αναμένεται να δώσει αρκετές λύσεις προς αυτήν την κατεύθυνση.

Πίνακας 1.1 Ενδεικτικά αρχικά παραδείγματα γενετικού πολυμορφισμού γονιδίων που εμπλέκονται σε μεταβολές της δράσης φαρμάκων και στη βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής

A. Γενετικός πολυμορφισμός μεταβολικών ενζύμων και φαρμακολογικό αποτέλεσμα στο επίπεδο της φαρμακοκινητικής			
Ένζυμα	Συχνότητα πολυμορφισμού	Φάρμακο	Φαρμακολογικό αποτέλεσμα
CYP2C9	14-28% ετεροζυγώτες 0,2-1% ομοζυγώτες	- Βαρφαρίνη - Τολβουταμίδιο - Φανυτοΐνη - Γλιπιζίδη - Λοζαρτάνη	- Αιμορραγία - Υπογλυκαιμία - Τοξικότητα - Υπογλυκαιμία - Μειωμένη αντιυπερτασική δράση
CYP2D6	5-10% PM 1-10% URM	- Αντιαρρυθμικά - Αντικαταθλιπτικά - Αντιψυχωτικά - Οπιοειδή - β-Αδρενεργικοί ανταγωνιστές	- Τοξικότητα, Προαρρυθμίες - Τοξικότητα σε PM και μη δράση σε URM - Βραδεία δυσκινησία - Μη αναλγητική δράση της κωδεΐνης - Αυξημένη φαρμακολογική δράση
CYP2C19	3-6% (Λευκούς) 8-23% (Ασιάτες)	- Ομεπραζόλη - Διαζεπάμη	- Υψηλότερα ποσοστά θεραπείας σε συγχρήση με κλαριθρομικίνη - Επιμήκυνση δράσης
UDP-γλυκουρονυλοτρανσφεράση	-10-15%	- Ιρινοτεκάνη	- Διάρροια και μυελοκαταστολή
Διϋδροπυριμιδινική αφυδρογονάση	-0,1%	- Φθοριοουρακίλη	- Νευροτοξικότητα, μυελοτοξικότητα
Ψευδοχολινεστεράση πλάσματος	-1,5%	- Σουκινυλοχολίνη	- Παρατεταμένη άπνοια
N-ακετυλοτρανσφεράση	-40-70% (Λευκούς)	- Σουλφοναμίδια	- Υπερευαισθησία
Μεθυλοτρανσφεράση θειοπουρίνης	-10-20% (Ασιάτες)	- Αιμοναφίδη - Προκαΐναμίδιο, Υδραλαζίνη, Ισονιαζίδη	- Μυελοτοξικότητα (RM) - Φαρμακοεπαγώμενος ερυθματώδης λύκος
Μεθυλοτρανσφεράση θειοπουρίνης	-0,3%	- Μεκαπτοπουρίνη, Θειογουανίνη, Αζαθειοπρίνη	- Μυελοτοξικότητα
B. Γενετικός πολυμορφισμός μεταβολικών ενζύμων και φαρμακολογικό αποτέλεσμα στο επίπεδο της φαρμακοδυναμικής			
Γονίδιο-Πρωτεΐνη	Φάρμακο	Φαρμακολογικό Αποτέλεσμα	Φαρμακολογικό Αποτέλεσμα
β2 Αδρενεργικός Υποδοχέας	Αλβουτερόλης Σαλβουταμόλη	Π.χ. αμινοξύ (αα) 16: ArgGly γονότυπος αα 164: Thr/Ile γονότυπος	
5-Λιποξυγενάση (5-LO)	ABT-671 (zileuton)	Ασθμα	
Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιουτενσίνης (ACE)	Εναλαπρίλη Λισιναπρίλη Καπτοπρίλη	Καρδιαγγειακές παθήσεις	
Κανάλια καλίου: HERG, KvLQT1, hKCNE2	Κινιδίνη Σισαπρίδη Τερφεναδίνη Δισοπυραμίδιο Μεφλακίνη Κλαριθρομικίνη	Φαρμακοεπαγώμενο σύνδρομο επιμήκυνσης του επάρματος QT Φαρμακοεπαγώμενη πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades de pointes) Φαρμακοεπαγώμενη καρδιακή αρρυθμία	
Απολιποπρωτεΐνη E4 (ApoE4)	Τακρίνη	Ασθένεια του Alzheimer	

PM= Poor Metabolizer, RM = Rapid Metabolizer, URM = Ultra Rapid Metabolizer

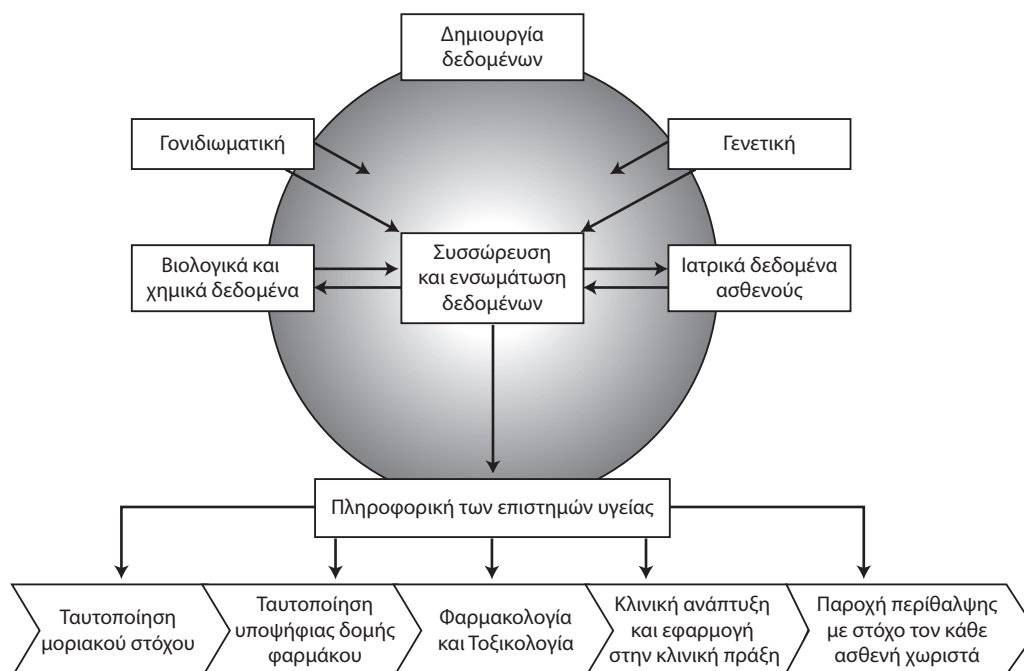
Παράλληλα όμως με τη διερεύνηση των μεταβολικών αντιδράσεων των φαρμάκων στον οργανισμό έχει υπάρξει και η ανακάλυψη φαρμάκων ως εξειδικευμένων επαγωγέων ή αναστολέων συγκεκριμένων ισοενζύμων του CYP. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με την ύπαρξη του γενετικού πολυμορφισμού, δίνει τη δυνατότητα πρόβλεψης κλινικών αλληλεπιδράσεων στο επίπεδο του μεταβολισμού των φαρμάκων και οδηγεί, ως εκ τούτου, στην ασφαλέστερη συγχρόνηση φαρμάκων στους ασθενείς. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια έχουν καταγραφεί αρκετά παραδείγματα φαρμάκων που επηρεάζουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων όταν χορηγούνται στον οργανισμό, αποσαφηνίζοντας έτσι το μηχανισμό δράσης τους σε μοριακό επίπεδο.

Επιπρόσθετα των όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, που αφορούν κυρίως τη φαρμακοκινητική, υπάρχουν επίσης αρκετά στοιχεία, που σχετίζονται περισσότερο με τη φαρμακοδυναμική και το γενετικό πολυμορφισμό γονιδίων που κωδικοποιούνται στους υποδοχείς των φαρμάκων. Όπως είναι γνωστό, τα φάρμακα αλληλεπιδρούν στα κύτταρα με εξειδικευμένα μόρια-στόχους, (κυρίως πρωτεΐνες), τους υποδοχείς, και με αυτόν τον τρόπο εμφανίζουν τη φαρμακολογική τους δράση. Τα τελευταία λοιπόν χρόνια με τη βοήθεια των τεχνικών της μοριακής βιολογίας και του rDNA, διαπιστώθηκε ότι αρκετά γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς, παρουσιάζουν γενετικό πολυμορφισμό που σε πολλές περιπτώσεις οδηγούν σε τροποποίηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος. Αυτές οι περιπτώσεις αφορούν εκείνες, κυρίως, όπου ένα γονίδιο εμπλέκεται στη δράση του φαρμάκου, (μονογονιδιακή απόκριση), και συνεπώς είναι ευκολότερο να διαγνωστούν σε ομάδες ατόμων. Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί φαινόμενα γενετικού πολυμορφισμού που αφορούν, π.χ. τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και την απόκριση των β-αγωνιστών σε ασθματικούς, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης (ACE) και την ευαισθησία των ACE-αναστολέων, τον υποδοχέα της 5-υδροξυτρυπταμίνης και την απόκριση των αντιψυχωτικών φαρμάκων, ή τέλος τα κανάλια των ιόντων K^+ και τη φαρμακοεπαγόμενη πρόκληση αρρυθμιών. Ενδεικτικά παραδείγματα τέτοιων γενετικών πολυμορφισμών με συσχέτιση στη δράση των φαρμάκων αναφέρονται στον πίνακα 1.1.

1.8 Η ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής: Εξελίξεις και προοπτικές

1.8 Η ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής: Εξελίξεις και προοπτικές

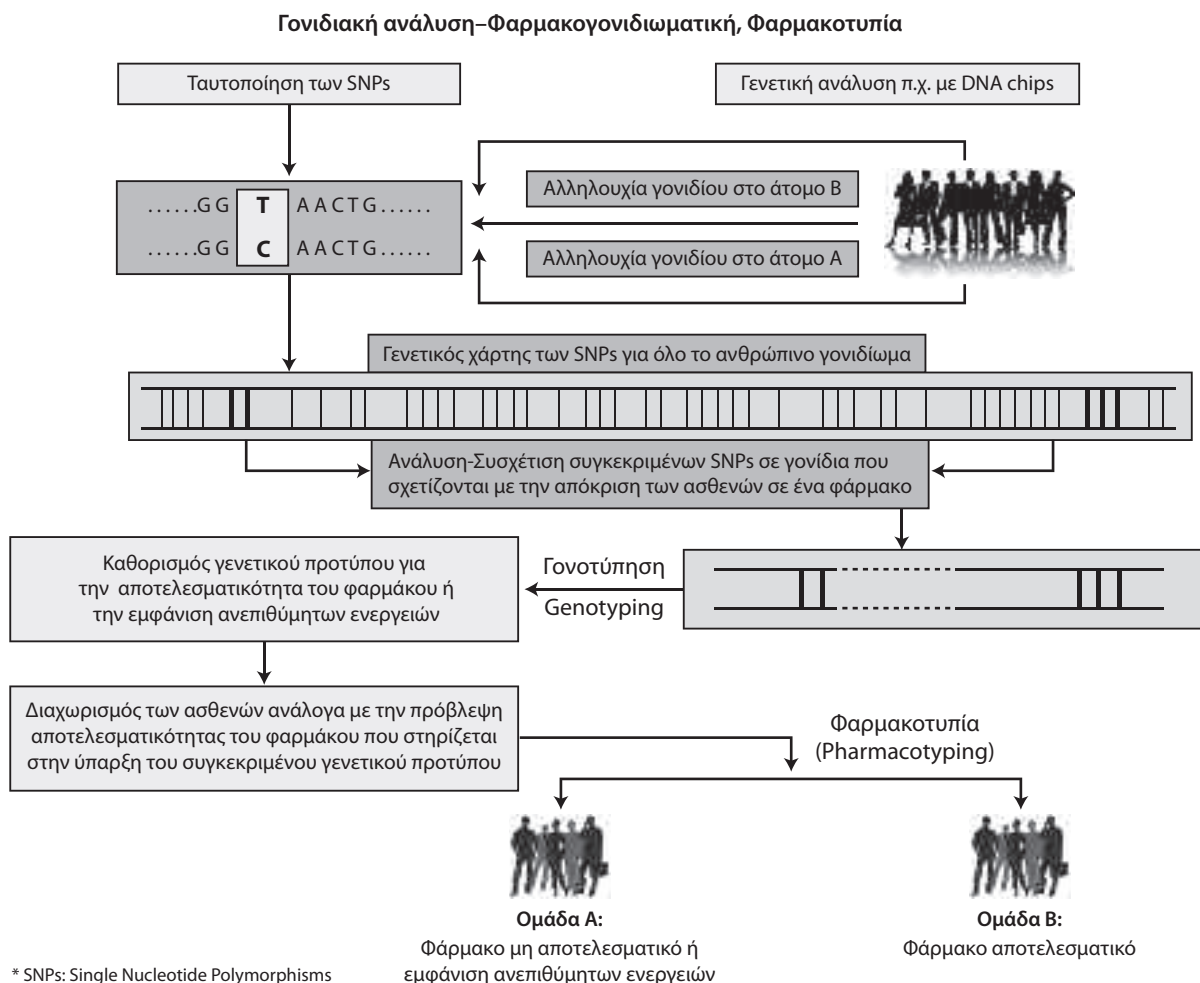
Η φαρμακογονιδιωματική, συνδυάζοντας νέες τεχνολογίες και επιστημονικές γνώσεις, προσφέρει νέες ευκαιρίες ανάλυσης του μηχανισμού δράσης των φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο. Στοχεύει έτσι στην ασφαλέστερη χορήγηση των φαρμάκων για την επίτευξη του μέγιστου φαρμακολογικού αποτελέσματος χωρίς τοξικά φαινόμενα. Ουσιαστικά, συνδέει τη φαρμακολογία με τους νέους τομείς της γονιδιωματικής, της



Εικόνα 1.9 Διαγραμματική αποτύπωση του πλήθους των διαφορετικών πηγών που συνεισφέρουν δεδομένα και αξιοποιούνται στον ιατροφαρμακευτικό χώρο. Η συμβολή της πληροφορικής στις επιστημονικές υγείας παρουσιάζεται στη σταδιοποιημένη διαδικασία από την πιστοποίηση του φαρμακολογικού στόχου για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων μέχρι την εξατομικευμένη ιατρική και τη χορήγησή τους στους ασθενείς.

βιοπληροφορικής, της λειτουργικής γονιδιωματικής, της πληθυσμιακής γονιδιωματικής και της πρωτεϊνωματικής. Αυτή η δυναμική στο πλήθος των διεπιστημονικών δεδομένων που προέρχονται από διαφορετικές πηγές αποτυπώνεται στην εικόνα 1.9. Η γονιδιωματική ουσιαστικά αφορά την ανάπτυξη των τεχνολογιών για την ανάλυση και την επεξεργασία των πληροφοριών που αφορούν το γενετικό υλικό, ενώ η πρωτεϊνωματική τη μελέτη της παραγωγής όλων των πρωτεϊνών σε διάφορους ιστούς και κάτω από διαφορετικές συνθήκες, (π.χ. ασθένειες). Αντίστοιχα, η λειτουργική γονιδιωματική στοχεύει στη συστηματική ανάλυση και συσχέτιση της λειτουργίας των γονιδίων σε υγιείς και ασθενείς ιστούς. Τέλος, η πληθυσμιακή γονιδιωματική προσπαθεί να βρει πιθανή συσχέτιση ανάμεσα σε ασθένειες με τον γονότυπο μιας ομάδας ατόμων που εμφανίζουν την ίδια παθολογία. Τέτοιες προσεγγίσεις είναι σίγουρο ότι αναδεικνύουν

νέους στόχους για την ανάπτυξη εξειδικευμένων φαρμάκων, παράλληλα με την κατανόηση της παθοφυσιολογίας ασθενειών που είναι δύσκολο να αναλυθούν με τις κλασικές επιστημονικές μεθόδους. Ακόμη, είναι αδιαμφισβήτητο ότι διευκολύνουν την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων και δοσολογικών σχημάτων της φαρμακευτικής αγωγής. Με αυτόν τον τρόπο παρέχεται η δυνατότητα αποσαφήνισης και διερεύνησης, σε μεγάλο βαθμό, των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν στην παθολογία και στην εμφάνιση συγκεκριμένων νόσων, όπως όμως και στην κατανόηση της δράσης των φαρμάκων στον οργανισμό. Αποτέλεσμα αυτής της μεθοδολογίας αποτελεί ο τομέας της ανάπτυξης νέων φαρμάκων που έχει σημαντικά επηρεαστεί από αυτές τις εξελίξεις, ενώ ήδη έχουν αρχίσει να είναι ορατές οι εξελίξεις στη μοριακή διαγνωστική καθώς και στη μελλοντική εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων στην κλινική



Vizirianakis I.S. (2007). The transformation of pharmacogenetics into pharmacogenomics reinforces personalized medicine towards pharmacotyping for improved patient care. In: "New Research on Pharmacogenetics", Barnes L.P. (Ed.), Nova Science Publishers, Inc.; New York. 1-38.

Εικόνα 1.10 Διαγραμματική απεικόνιση του τρόπου εφαρμογής των γονιδιωματικών τεχνολογιών για την κλινική πιστοποίηση των γονοτύπων που σχετίζονται με τη φαρμακογονιδιωματική και την αξιοποίησή τους με εξατομικευμένο τρόπο στη φαρμακοτυπία κατά τη συνταγογράφηση των φαρμάκων στους ασθενείς.

πράξη που αναμφισβήτητα οδηγεί στη βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής. Μια απεικόνιση του τρόπου εφαρμογής των φαρμακογονιδιωματικών δεδομένων με εξατομικευμένο τρόπο στους ασθενείς παρουσιάζεται στην εικόνα 1.10. Ο καλύτερος τρόπος για να γίνει αυτό είναι η πρόβλεψη για τη δημιουργία των κατάλληλων υποδομών και την εκπαίδευση του ανθρώπινου δυναμικού που θα διασφαλίσουν την αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη εφαρμογή τους στη θεραπευτική προς όφελος του κοινωνικού συνόλου. Άλλωστε, μόνο η σωστή γνώση και το κατάλληλα εκπαιδευμένο έμπιστο δυναμικό μπορούν να αποτρέψουν στο ελάχιστο τις όποιες αρνητικές συνέπειες εφαρμογής των γονιδιωματικών τεχνολογιών στην κλινική πράξη.

1.9 Τομείς εξέλιξης στο χώρο της σύγχρονης φαρμακευτικής έρευνας

Παράλληλα με την ανάπτυξη των βιοφαρμάκων-πρωτεϊνικών μορίων, η εξέλιξη που επιτελείται στο επίπεδο της γονιδιακής θεραπείας (gene therapy), της παραγωγής των λεγόμενων “DNA chips” για τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης στους διάφορους οργανισμούς, καθώς επίσης και της χρησιμοποίησης ολιγονουκλεοτιδίων και ριβοζυμών (μικρά μόρια RNA με καταλυτικές ιδιότητες) για θεραπευτικούς σκοπούς (oligonucleotide antisense therapy, ribozyme-mediated therapy), διανοίγει νέους ορίζοντες στην ιατρική και φαρμακευτική. Είναι επομένως αναμενόμενο να αναδεικνύονται νέοι επιστημονικοί όροι και εξειδικεύσεις που να αναλύουν τις κατευθύνσεις της φαρμακευτικής έρευνας [φαρμακογονιδιωματική (φαρμακογενωμική), φαρμακευτική βιοτεχνολογία, (pharmacogenomics, pharmaceutical biotechnology)]. Αν μάλιστα κανείς λάβει υπόψη του τις νέες δυνατότητες που παρέχουν οι τομείς αιχμής της χημείας στην ανακάλυψη μικρομοριακών ενώσεων με βιολογική δράση [συνδυαστική και υπολογιστική χημεία, υψηλής απόδοσης έλεγχου] (combinatorial and computational chemistry, high-throughput screening], καθώς επίσης και οι νέες μέθοδοι της γενετικής διάγνωσης που βασίζονται στη λεγόμενη “μικροπλάκα DNA” (DNA microarray-DNA chip), μπορεί να συνειδητοποιήσει τις κατευθύνσεις της φαρμακευτικής έρευνας στον 21^ο αιώνα. Για παράδειγμα, η χαρτογράφηση των συνηθισμένων περιπτώσεων πολυμορφισμού που οφείλονται σε μετάλλαξη ενός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) μπορεί να δώσει τη δυνατότητα ανακάλυψης νέων μεταλλαγμένων γονιδίων που εμπλέκονται σε ασθένειες και που είναι αδύνατο να εντοπιστούν με τις κλασικές μεθόδους.

Είναι λοιπόν φανερό, ότι η εξέλιξη που επιτελείται στο χώρο της ανάπτυξης νέων φαρμάκων συμπαρασύρει τη φαρμακευτική στα πεδία της γενετικής, της μοριακής βιολογίας και της βιοτεχνολογίας, με τελικό στόχο την προσαρμογή των παραδοσιακών κλάδων της σε αυτές τις συγκεκριμένες κατευθύνσεις, και με δεδομένη την πολυπλοκότητα που ήδη υπάρχει στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων μέχρι σήμερα. Άλλωστε, αν αναλογιστεί κανείς τα προβλήματα υγείας-φαρμακευτικής περίθαλψης που παρατηρούνται στις περισσότερες χώρες, με τις διαφορές σε οικονομικό, κοινωνικό, πολιτισμικό και πολιτικό επίπεδο, όπως περιγράφονται στις ετήσιες αναφορές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), η πιο αποτελεσματική και οικονομική παραγωγή των φαρμάκων φαίνεται να περνά μέσα από την ανάπτυξη των νέων κατευθύνσεων της φαρμακευτικής έρευνας. Το τελευταίο στοιχείο θα πρέπει να προβληματίσει όλους τους εμπλεκόμενους φορείς στο χώρο της υγείας και της φαρμακευτικής περίθαλψης, στην κατεύθυνση υλοποίησης ενός προγράμματος για τη μεγιστοποίηση των πλεονεκτημάτων από την εφαρμογή των αντίστοιχων πολιτικών στην κοινωνία.

1.10 Σύγχρονη φαρμακολογία, γονιδιωματικές τεχνολογίες και ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων: Το παράδειγμα των αντικαρκινικών φαρμάκων

Τα φάρμακα αλληλεπιδρούν στα κύτταρα με εξειδικευμένα μόρια-στόχους (κυρίως πρωτεΐνες), τους υποδοχείς, και με αυτόν τον τρόπο εμφανίζουν τη φαρμακολογική τους δράση. Παράλληλα, ο τελικός στόχος ενός αποτελεσματικού φαρμάκου είναι να θεραπεύσει την ίδια την ασθένεια και όχι να αντιμετωπίσει τα υπάρχοντα συμπτώματα. Έτσι, αυτό το γεγονός απαιτεί την ανακάλυψη και την ταυτοποίηση μορίων-στόχων που είναι κρίσιμα στην παθοφυσιολογία της ασθένειας και που με τη σειρά τους θα αποτελέσουν τον υποδοχέα σε εξειδικευμένα φάρμακα, ο σχεδιασμός των οποίων θα βασίζεται σε αυτήν τη γνώση. Η σύγχρονη λοιπόν τεχνολογία, κυρίως με την αλματώδη ανάπτυξη της Βιοτεχνολογίας τα τελευταία χρόνια, παρέχει αυτήν τη δυνατότητα με το να αποσαφηνιστούν και να διαλευκανθούν σε μεγάλο βαθμό οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στην παθογένεια και στην εμφάνιση συγκεκριμένων νόσων στον οργανισμό. Ως συνέχεια, ο τομέας της ανάπτυξης νέων φαρμάκων (σχεδιασμός, παραγωγή, αξιολόγηση, μορφοποίηση, ανάλυση και χορήγηση) έχει δεχτεί σημαντικές πιέσεις προσαρμογής στα νέα δεδομένα. Ουσιαστικά, κάθε τομέας της Φαρμακευτικής επιστήμης έχει επηρεαστεί από αυτές τις εξελίξεις, όπως ήδη

έχει αναφερθεί. Παράλληλα, η εφαρμογή μεθοδολογιών ανάλυσης της γενετικής χαρτογράφησης (genetic mapping) και της γενετικής έκφρασης των γονιδίων (expression genetics) για τον εντοπισμό πολυμορφισμών αλλά και την ανακάλυψη-κλινική ταυτοποίηση γονιδίων που εμπλέκονται σε συγκεκριμένες ασθένειες, δίνει ελπίδες θεραπείας αρκετών από αυτές, όπως ο διαβήτης, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, τα αυτοάνοσα νοσήματα, το άσθμα, η παχυσαρκία, και τέλος ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις.

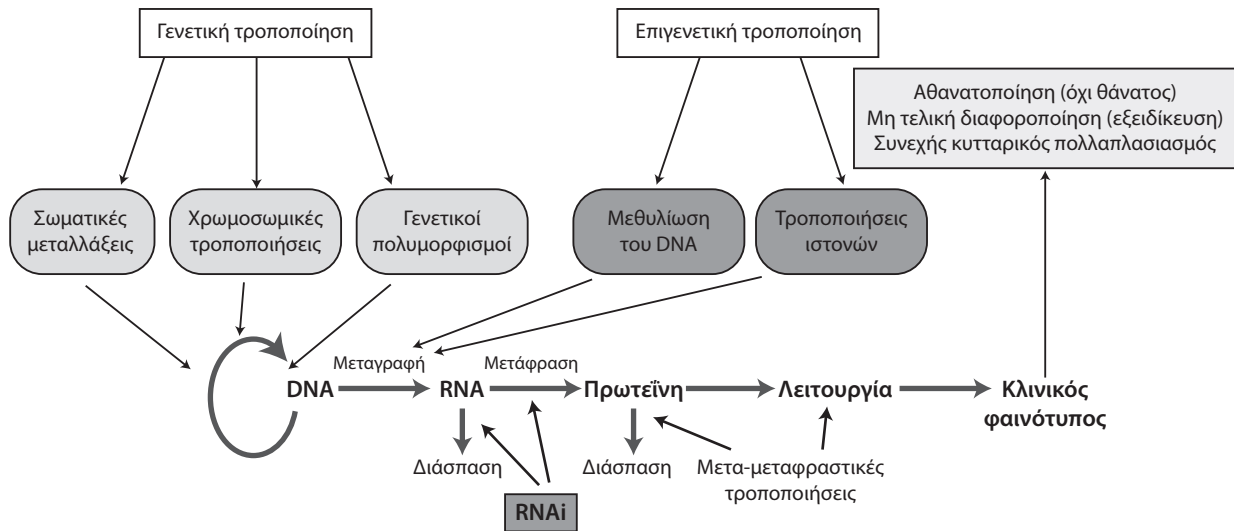
Ένας άλλος κλάδος που αναπτύχθηκε μέσα στο περιβάλλον της μοριακής βιολογίας και της φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας είναι η βιοπληροφορική (bioinformatics). Αφού η πλήρης εύρεση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA αρκετών οργανισμών έχει επιτευχθεί σήμερα, ήταν αναγκαίο να αναπτυχθούν μέθοδοι για τη διαχείριση, τη σύγκριση και την ανάλυση αυτών των πληροφοριών. Έτσι, δημιουργήθηκαν εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων, αναπτύχθηκαν αλγόριθμοι και δημιουργήθηκε διασύνδεση όλων αυτών των πληροφοριών, γεγονός που έδωσε τη δυνατότητα και στη φαρμακευτική έρευνα να αξιοποιήσει αυτά τα δεδομένα για την ανακάλυψη νέων στόχων φαρμάκων και τη δημιουργία νέων εμβολίων και διαγνωστικών. Επιπλέον, η δυνατότητα που δίνεται σήμερα για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη συστημάτων που επιλεκτικά θα οδηγούν το φάρμακο (ακόμη και τα βιοφάρμακα) στα κύτταρα-στόχους, αναγκαστικά διευρύνει το αντικείμενο της μορφοποίησης και της χορήγησης των φαρμάκων με καινοτόμους φορείς μεταφοράς στον οργανισμό.

Παράλληλα όμως με τις αλλαγές που επέρχονται στην ανάπτυξη των νέων φαρμάκων σήμερα από την εμφάνιση και την εξέλιξη της φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας, όπως μέχρι τώρα αναπτύχθηκαν, εμφανίζεται αρκετά ελπιδοφόρος και ο τομέας της λεγόμενης συνδυαστικής χημείας (combinatorial chemistry) για τη φαρμακευτική επιστήμη. Ήδη αναφέρθηκε προηγουμένως, αλλά ουσιαστικά έρχεται να μειώσει δραστικά το χρόνο σύνθεσης μικρομοριακών χημικών ενώσεων με τη δημιουργία όλων των πιθανών προϊόντων μιας χημικής αντίδρασης σε μια ουσιαστικά χημική αντίδραση των αντιδρώντων ουσιών. Δημιουργούνται έτσι οι λεγόμενες συνθετικές βιβλιοθήκες μικρομοριακών ουσιών (compound libraries) που στις περισσότερες περιπτώσεις δημιουργούνται σε αυτοματοποιημένα συστήματα και που αναφέρονται σε εκατομμύρια ενώσεις. Οι ενώσεις αυτές παράγονται σε μικροποσότητες και η όλη διαδικασία γίνεται αυτόματα και σε μικροσκοπική κλίμακα (miniaturization). Η νέα αυτή επιστήμη συνδυάζει γνώσεις χημείας, βιολογίας, μηχανικής και πληροφορικής. Ο

έλεγχος των παραγομένων συνθετικών βιβλιοθηκών των χημικών ενώσεων για την απομόνωση των φαρμακολογικά ενεργών ενώσεων γίνεται με τεχνικές υψηλής απόδοσης (high-throughput screening) που συνεχώς βελτιώνονται και ανανεώνονται για καλύτερα αποτελέσματα. Οι προσπάθειες αυτές μαζί με παράλληλες ενέργειες για τη γρήγορη και ασφαλή αξιολόγηση π.χ. των φαρμακοκινητικών δεδομένων για τα φάρμακα, αναμένεται να οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση του αναμενόμενου χρόνου για την ανάπτυξη και την κυκλοφορία νέων φαρμάκων.

Σημαντική όμως επίδραση, από την ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας, έχει δεχτεί και ο τομέας της φαρμακολογίας που αφορά την ανάπτυξη νέων καρδιαγγειακών και αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Συγκεκριμένα, παράλληλα με την ανάπτυξη νέων φαρμάκων που αναστέλλουν την αγγειογένεση και έχουν σχέση με τη αναστολή της μετάστασης των νεοπλασματικών (καρκινικών) κυττάρων, τα τελευταία ιδίως χρόνια παρατηρείται μια επανάσταση στη φαρμακευτική αντιμετώπιση και την θεραπευτική των καρδιακών παθήσεων. Αυτό κυρίως οφείλεται στη κατανόηση βασικών μηχανισμών της φυσιολογίας του καρδιαγγειακού συστήματος σε μοριακό επίπεδο και στην απομόνωση και στο χαρακτηρισμό γονιδίων και πρωτεϊνικών παραγόντων κρίσιμων σε βασικές λειτουργίες αυτού του συστήματος. Συγκεκριμένα παραδείγματα αφορούν την ανάπτυξη: α) παραγόντων της αγγειογένεσης ή άλλων πρωτεϊνικών μορίων των οποίων η λειτουργία εμπλέκεται στη φυσιολογία των αγγείων και της καρδιάς, β) της παραγωγής αντινοσηματικών (antisense) ολιγονουκλεοτιδίων για την αναστολή της λειτουργίας συγκεκριμένων γονιδίων της καρδιακής λειτουργίας, και τέλος γ) πρωτοκόλλων γονιδιακής θεραπείας. Όλα αυτά οδηγούν σε μια δίχως άλλο νέα στροφή στο χώρο της ανάπτυξης νέων φαρμάκων για πολυπαραγοντικές ασθένειες (π.χ. ασθένειες του καρδιαγγειακού συστήματος, καρκίνος, νευροεκφυλιστικές ασθένειες). Με βάση τα όσα αναφέρθηκαν, είναι φανερό ότι ο τομέας της φαρμακολογίας βρίσκεται σε ένα δρόμο μετεξέλιξης και ανάπτυξης, παράλληλα με τη φαρμακευτική επιστήμη, όπου οι παραδοσιακοί κλάδοι θα πρέπει να προσαρμοστούν στα νέα δεδομένα της φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας για να επιβιώσουν και να αναπτυχθούν. Άλλωστε κοινή είναι η διαπίστωση, ότι αυτή η προσαρμογή όπως και η κατεύθυνση ανάπτυξης του επιστημονικού πεδίου "σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων" είναι αναγκαία. Ο μονόδρομος αυτός αποτελεί σήμερα το στίγμα ελπίδας για την ανάπτυξη ασφαλέστερων και πιο εξειδικευμένων φαρμάκων στο μέλλον. Ως ένα παράδειγμα αυτής της αν-

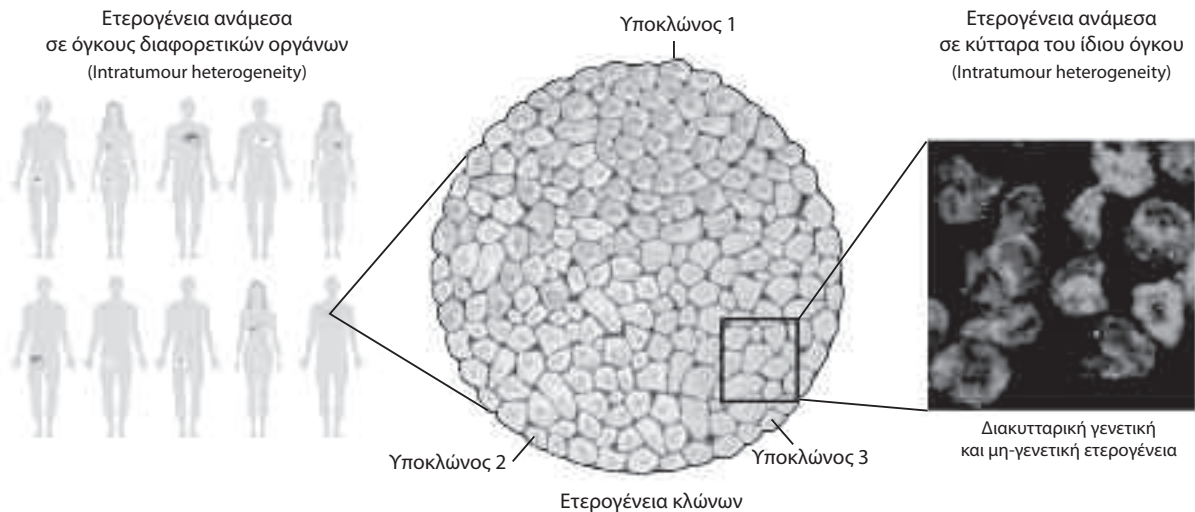
Εστίαση στη φαρμακολογία του καρκίνου
Διαδικασίες που συνεισφέρουν στη γενετική και επιγενετική τροποποίηση του καρκινικού κυττάρου με φαρμακολογικό ενδιαφέρον



Στη θεραπεία του καρκίνου συνεχίζουν να υπάρχουν προβλήματα, παρά την εκτεταμένη φαρμακολογική εκμετάλλευση της βιολογίας του καρκινικού κυττάρου και των γονιδιωματικών δεδομένων και επίσης των εξελίξεων στο χώρο της χημείας, εξαιτίας της ετερογένειας είτε στον ίδιο όγκο, είτε σε διαφορετικούς όγκους (π.χ. ετερογένεια είτε στον κυτταρικό πληθυσμό, είτε στην πολυπλοκότητα του γονιδιώματος του όγκου, αστάθεια και προφίλ έκφρασης των γονιδίων).

Εικόνα 1.11 Διαγραμματική απεικόνιση γενετικών και επιγενετικών παραγόντων που συμβάλλουν στην κυτταρική και την γονιδιωματική ετερογένεια του καρκινικού κυττάρου.

Κυτταρική ετερογένεια στον καρκίνο

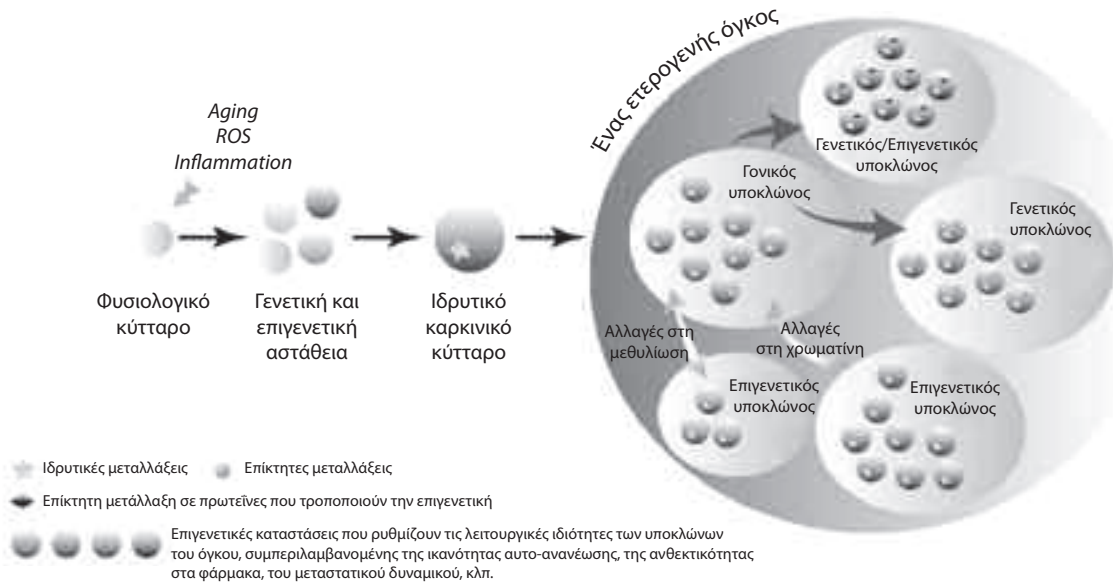


Γενετική και φαινοτυπική ποικιλότητα παρατηρείται μεταξύ των όγκων των διαφορετικών ιστών και κυττάρων, καθώς και μεταξύ των ατόμων με τον ίδιο τύπο όγκου.

Μέσα σε έναν όγκο παρατηρείται η ύπαρξη υποκλώνων που οδηγούν στην εμφάνιση ετερογένειας εντός του όγκου. Οι υποκλώνοι μπορούν είτε να παρεμβάλλονται ο ένας στον άλλο (όπως φαίνεται στους υποκλώνους 1 και 2) ή να είναι χωροταξικά διαχωρισμένοι (όπως φαίνεται στον υποκλώνο 3). Η διαφορετική γονιδιακή έκφραση των υποκλώνων του όγκου μπορεί να οφείλεται τόσο σε γενετικές όσο και επιγενετικές μεταβολές.

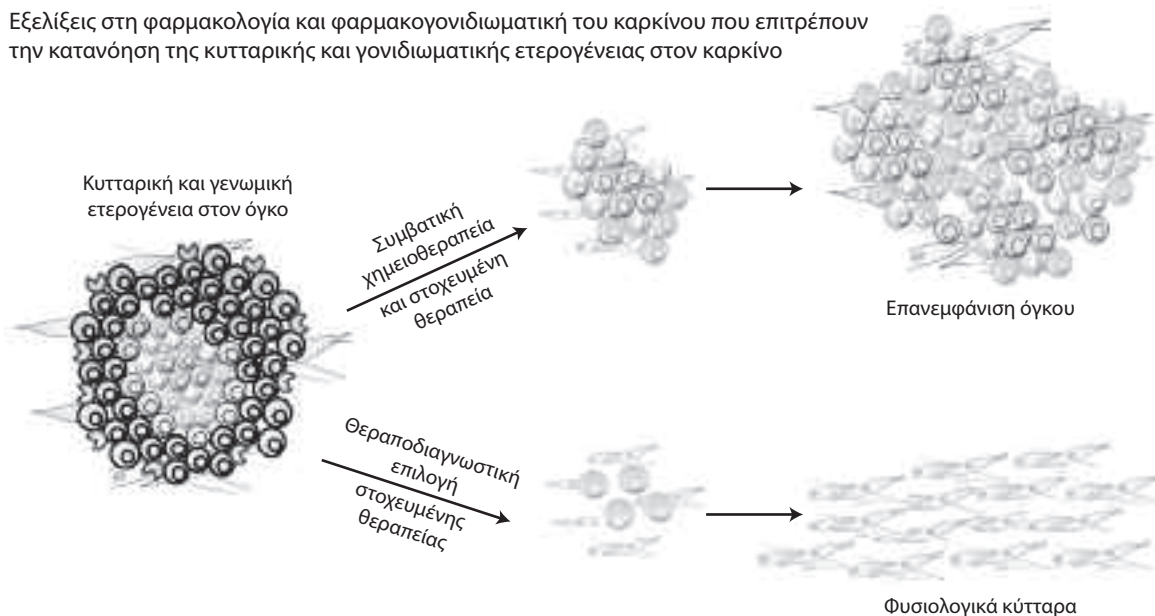
Burrell et al. (2013). The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. Nature. 501 (7467): 338–345. doi: 10.1038/nature 12625

Εικόνα 1.12 Διαγραμματική αποτύπωση της διατομικής και ενδοατομικής ετερογένειας στους καρκινικούς όγκους.



Συνεισφορά γενετικών και επιγενετικών τροποποιήσεων στην πρόκληση ετερογένειας στους όγκους.
 Κατά τη διάρκεια της ογκογένεσης, διάφοροι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στη γενετική τροποποίηση ή στη μη-φυσιολογική δράση των επιγενετικών μηχανισμών. Η εμφανιζόμενη ετερογένεια στους πληθυσμούς κυττάρων σε ένα όγκο οφείλεται στην απόκτηση γενετικών ή/και επιγενετικών μεταλλάξεων. Συγκεκριμένα, διαφορετικά κύτταρα είναι δυνατόν να υποστούν διαφορετικές κληρονομήσιμες τροποποιήσεις και στη συνέχεια να πολλαπλασιαστούν και να σχηματίσουν διαφορετικούς υποκλώνους. Οι επιγενετικές και γενετικές τροποποιήσεις αλληλεπιδρούν σε όλα τα στάδια ανάπτυξης του καρκίνου και έτσι συμβάλλουν στην εξέλιξή του.
 Easwaran et al. (2014). Cancer Epigenetics: Tumor Heterogeneity, Plasticity of Stem-like States and Drug Resistance. Molecular Cell. 54(5): 716-727.

Εικόνα 1.13 Διαγραμματική απεικόνιση των γενετικών και επιγενετικών μεταβολών που συμβάλλουν στην παρατηρούμενη ετερογένεια των κυττάρων του όγκου με την ύπαρξη υποκλώνων με διαφορετικές γονιδιωματικές, δομικές και λειτουργικές τροποποιήσεις.



Διαμέσου της αλληλούχισης των βάσεων του γονιδιώματος του όγκου για κάθε ασθενή, αποκαλύπτεται η ετερογένεια σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο των καρκινικών κυττάρων, ταυτοποιούνται όλες οι γενετικές τροποποιήσεις (μεταλλάξεις) των κρίσιμων γονιδίων και έτσι προβλέπεται το ποιά φάρμακα θα είναι αποτελεσματικά και ασφαλή και ποιά δεν θα πρέπει να δοθούν, αφού τα κύτταρα έχουν ήδη τους μηχανισμούς για να ξεφεύγουν από τη δράση τους.

Εικόνα 1.14 Διαγραμματική απεικόνιση των θεραπευτικών προσεγγίσεων της συμβατικής χημειοθεραπείας, της στοχευμένης θεραπείας και της θεραπιοδιαγνωστικής επιλογής. Η θεραπιοδιαγνωστική θεραπευτική προσέγγιση στηρίζεται στη βάση των μοριακών διαγνωστικών δεδομένων κλινικής χρησιμότητας για την επιλογή του βέλτιστου θεραπευτικού σχήματος για τον κάθε όγκο χωριστά.